

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

A

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. Mai 2003 (01.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/034944 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61F 2/06 (74) Anwalt: MAINITZ, Stephan; Hohenzollerndamm 10, 10717 Berlin (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/03941 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Oktober 2002 (15.10.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
101 50 340.7 15. Oktober 2001 (15.10.2001) DE  
101 57 610.2 26. November 2001 (26.11.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): HEMOTEQ GMBH [DE/DE]; Adenauerstrasse 15, 52146 Würselen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HORRES, Roland [DE/DE]; Am Dorfweiher 1, 52223 Stolberg (DE). HOFFMANN, Erika [DE/DE]; Bergratherstrasse 13, 52249 Eschweiler (DE). HOFFMANN, Michael [DE/DE]; Bergratherstrasse 13, 52249 Eschweiler (DE). FAUST, Volker [DE/DE]; Bruchstrasse 40, 52080 Aachen (DE). DI BIASE, Donato [DE/DE]; Kalkbergstrasse 162, 52080 Aachen (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/034944 A1

(54) Title: COATING OF STENTS FOR PREVENTING RESTENOSIS

(54) Bezeichnung: BESCHICHTUNG VON STENTS ZUR VERHINDERUNG VON RESTENOSE

(57) Abstract: The invention relates to stents comprising at least one haemocompatible coating, which contains an anti-proliferative, anti-inflammatory and/or athrombogenic active ingredient. The invention also relates to a method for producing the stents and to the use of said stents for preventing restenosis.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Stents mit mindestens einer hämokompatiblen Beschichtung, welche einen anti-proliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Wirkstoff enthält, Verfahren zur Herstellung dieser Stents sowie die Verwendung dieser Stents zur Verhinderung von Restenose.

## BESCHICHTUNG VON STENTS ZUR VERHINDERUNG VON RESTENOSE

**Beschreibung**

5

Die Erfindung betrifft Stents mit einer hämokompatiblen Beschichtung und mindestens einer zweiten Schicht, welche mindestens einen antiproliferativen, immunsuppressiven, antiinflammatorischen oder/und antithrombotischen Wirkstoff enthält, Verfahren zur Herstellung dieser Stents sowie die Verwendung dieser Stents zur Verhinderung von Restenose.

10

In den letzten Jahren hat das Einsetzen von Stents bei der Ballondilatation von verschlossenen Blutgefäßen immer weitere Verbreitung gefunden. Obwohl Stents das Risiko eines erneuten Gefäßverschlusses verkleinern, sind sie bisher nicht in der Lage, solche Restenosen vollständig zu verhindern.

15

Eine genaue begriffliche Beschreibung der Restenose ist in der Fachliteratur nicht aufzufinden. Die am häufigsten verwendete morphologische Definition der Restenose ist diejenige, die nach erfolgreicher PTA (perkutane transluminale Angioplastie) die Restenose als eine Reduktion des Gefäßdurchmessers auf weniger als 50% des normalen festlegt. Hierbei handelt es sich um einen empirisch festgelegten Wert, dessen hämodynamische Bedeutung und Beziehung zur klinischen Symptomatik einer soliden wissenschaftlichen Basis entbehrt. In der Praxis wird häufig die klinische Verschlechterung eines Patienten als Zeichen einer Restenose des vormals behandelten Gefäßabschnitts angesehen.

20

25

Für die durch den Stent verursachte Restenose gibt es zwei verschiedene Ursachen:

30

a.) In der ersten Zeit nach der Implantation ist die Oberfläche des Stents dem Blut direkt ausgesetzt und es kann aufgrund der nun vorhandenen Fremdoberfläche zu einer akuten Thrombose kommen, die das Blutgefäß wieder verschließt.

35

b.) Mit Implantation des Stent werden Gefäßverletzungen verursacht, die neben der in oben genannten Thrombose, ebenfalls Entzündungsreaktionen hervorrufen, die für den Heilungsprozeß in den ersten sieben Tagen eine entscheidende Rolle spielen. Die hierbei ablaufenden Prozesse sind unter anderem mit der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren verbunden, womit eine verstärkte Proliferation der

glatten Muskelzellen eingeleitet wird und damit schon kurzfristig zu einem erneuten Verschuß des Gefäßes aufgrund unkontrollierten Wachstums führen.

- 5 c.) Nach einigen Wochen beginnt der Stent in das Gewebe des Blutgefäßes einzuwachsen. Das heißt, daß der Stent vollständig von glatten Muskelzellen umhüllt wird und keinen Kontakt mehr zum Blut hat. Diese Vernarbung kann zu stark ausgeprägt sein (Neointimahyperplasie) und dazu führen, daß nicht nur die Stentoberfläche bedeckt, sondern der ganze Innenraum des Stents verschlossen wird.

10

Man hat vergeblich versucht, das Problem der Restenose durch die Beschichtung der Stents mit Heparin zu lösen (J. Whörle et al, European Heart Journal 2001, 22, 1808-1816). Heparin adressiert als Antikoagulanzen jedoch nur die erstgenannte Ursache und kann darüber hinaus nur in Lösung seine volle  
15 Wirkung entfalten. Dieses erste Problem läßt sich mittlerweile medikamentös durch die Gabe von Antikoagulantien fast vollständig vermeiden. Das zweite und dritte Problem versucht man zur Zeit zu lösen, indem man das Wachstum der glatten Muskelzellen lokal am Stent hemmt. Das wird z.B. mit radioaktiven Stents oder mit Stents versucht, welche pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

20

So offenbart US-A-5 891 108 beispielsweise einen hohl ausgeformten Stent, welcher in seinem Inneren pharmazeutische Wirkstoffe enthalten kann, welche durch eine Vielzahl von Öffnungen im Stent freigesetzt werden. EP-A-1 127 582 beschreibt hingegen einen Stent, der auf seiner Oberfläche Einbuchtungen von  
25 0,1 – 1 mm Tiefe und 7 – 15 mm Länge aufweist, welche zur Aufnahme eines Wirkstoffes geeignet sind. Diese Wirkstoffreservoirs setzen, vergleichbar der Öffnungen in dem hohlen Stent, den enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff punktuell in hoher Konzentration und über einen relativ langen Zeitraum frei, was aber dazu führt, daß die glatten Muskelzellen nicht mehr oder nur sehr verzögert  
30 in der Lage sind, den Stent zu umhüllen. Daher ist der Stent viel länger dem Blut ausgesetzt, was wieder vermehrt zu Gefäßverschlüssen durch Thrombosen führt (Liistro F., Colombo A., Late acute thrombosis after Paclitaxel eluting stent implantation. Heart 2001, 86, 262-264).

Ein Lösungsversuch für dieses Problem stellt die Phosphorylcholinbeschichtung  
35 von Biocompatibles (WO 0101957) dar, indem hier Phosphorylcholin, eine Zellmembrankomponente der Erythrocyten, als Bestandteil der aufgetragenen nicht bioabbaubaren Polymerschicht auf dem Stent eine nichtthrombogene Oberfläche erzeugen soll. Dabei wird der Wirkstoff abhängig vom

Molekulargewicht von dieser polymerhaltigen Phosphorylcholinschicht absorbiert oder auf der Oberfläche adsorbiert.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Stents bereitzustellen, welche ein kontinuierliches kontrolliertes Einwachsen des Stents in die Gefäßwand erlauben einerseits durch Unterdrückung der cellulären Reaktionen in den ersten Tagen und Wochen nach Implantation mit Hilfe der ausgewählten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und andererseits durch die Bereitstellung einer athrombogenen bzw. inerten bzw. biokompatiblen Oberfläche gewährleistet, dass  
10 mit Abklingen der Wirkstoffeinflusses und Abbau der Matrix keine Reaktionen auf die bestehende Fremdoberfläche mehr einsetzen, die langfristig ebenfalls zu einem Wiederverschluß des Blutgefäßes führen können.

Diese Aufgabe wird durch die technische Lehre der unabhängigen Ansprüche der vorliegenden Erfindung gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der  
15 Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung sowie den Beispielen.

Die erfindungsgemäßen Stents sind mit einer hämokompatiblen Schicht überzogen und besitzen eine oder mehrere weitere Schichten, die mindestens  
20 einen antiproliferativen oder/und entzündungshemmenden und bei Bedarf auch antithrombotischen Wirkstoff enthalten.

Die hämokompatible Beschichtung eines Stents sorgt für die notwendige Blutverträglichkeit und der Wirkstoff (oder Wirkstoffkombination), der über die Gesamtoberfläche des Stents gleichmäßig verteilt ist, bewirkt, daß der Bewuchs  
25 der Stentoberfläche mit Zellen, insbesondere glatte Muskel- und Endothelzellen, in einer kontrollierten Weise abläuft. Es findet somit keine rasche Besiedelung und Überwucherung der Stentoberfläche mit Zellen statt, was zu einer Restenose führen könnte, wohingegen der Bewuchs der Stentoberfläche mit Zellen aber auch nicht durch eine hohe Medikamentenkonzentration vollkommen unterbunden wird,  
30 was die Gefahr einer Thrombose mit sich bringt.

Somit gewährleistet die Einbettung von Wirkstoffen, dass der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination, kovalent oder/und adhäsiv an die darunterliegende Schicht gebunden oder/und kovalent oder/und adhäsiv in die Schicht eingelagert,  
35 kontinuierlich und in geringen Dosen freigesetzt wird, so dass nicht die Besiedelung der Stentoberfläche mit Zellen unterbunden, jedoch eine Überbesiedelung verhindert wird. Diese Kombination beider Effekte verleiht dem erfindungsgemäßen Stent die Fähigkeit, sich in die Gefäßwand einzuwachsen.

und vermindert sowohl das Risiko einer Restenose als auch das Risiko einer Thrombose. Die Freisetzung des oder der Wirkstoffe erstreckt sich über einen Zeitraum von 1 bis 12 Monaten, bevorzugt über 1-2 Monate nach Implantation.

- 5 Als Wirkstoffe werden antiproliferative Substanzen, antiphlogistische als auch antithrombotische Stoffe eingesetzt. Als antiproliferative Wirkstoffe werden bevorzugt Cytostatika, Makrolidantibiotika, und/oder Statine eingesetzt. Anwendbare antiproliferative Wirkstoffe sind Sirolimus (Rapamycin), Everolimus, Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Dunaimycin, Ascomycin, Bafilomycin,
- 10 Erythromycin, Midecamycin, Josamycin, Concanamycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Folimycin, Cerivastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etobosid, Teniposid, Nimustin, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid Estramustin, Melphalan,
- 15 Betulinsäure, Camptothecin, Lapachol,  $\beta$ -Lapachon, Podophyllotoxin, Betulin, Tropfosfamid, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Ifosfamid, Chlorambucil, Bendamustin, Dacarbazin, Busulfan, Procarbazin, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Daunorubicin, Doxorubicin, Aclarubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Idarubicin, Bleomycin, Mitomycin, Dactinomycin, Methotrexat, Fludarabin,
- 20 Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Mofebutazon, Acemetacin, Diclofenac, Lonazolac Dapson, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Chloroquinphosphat, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Auranofin, Natriumaurothiomalat Oxaceprol, Celecoxib,  $\beta$ -Sitosterin, Ademetionin, Myrtecain, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol,
- 25 Benzocain, Aescin, Cladribin, Mercaptopurin, Thioguanin, Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Docetaxel, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Amsacrin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Aldesleukin, Tretinoin, Asparaginase, Pegasparase, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Formestan, Aminoglutethemid, Adriamycin, Azithromycin, Spiramycin,
- 30 Cepharantin, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Epothilone A und B, Mitoxanthrone, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense Selectin (Cytokinantagonist) CETP-Inhibitor, Cadherine, Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiostatin, Ciprofloxacin, Camptothecin, Fluroblastin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-
- 35 Antagonisten,, Probuco, Prostaglandine, Colchicin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoelmine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin,  $\beta$ -Estradiol,  $\alpha$ -Estradiol, Estron, Estriol, Ethinylestradiol, Fosfestrol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast,

- Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrophostine), Cyclosporin A, Paclitaxel und dessen Derivate (6- $\alpha$ -Hydroxy-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere u.a.), synthetisch hergestellte als auch aus nativen Quellen gewonnene macrocyclische
- 5 Oligomere des Kohlensuboxids (MCS) und seine Derivate, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon  $\alpha$ -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbazin, Basiliximab, Daclizumab, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocene, Nocadazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator
- 10 Gewebshemmer der Matrixmetalloproteinase-1 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1 genannt. Aus der Gruppe der Antibiotika finden des weiteren Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin Tobramycin, Gentamycin Anwendung.
- 15 Positiven Einfluß auf die postoperative Phase haben auch Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Antithrombotika wie Argatroban, Aspirin, Abciximab, synthetisches Antithrombin, Bivalirudin, Coumadin, Enoxoparin, Heparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembran-rezeptor, Faktor X<sub>2</sub>-Inhibitor, Antikörper, Heparin, Hirudin, r-
- 20 Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyridamol, Tirofiban, Nitroglycerin, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seratin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Caspaseinhibitoren, Apoptoseinhibitoren, Apoptose-regulatoren wie p65 NF- $\kappa$ B und Bcl-xL-Antisense-
- 25 Oligonukleotiden und Prostacyclin, Vapiprost,  $\alpha$ , $\beta$ - und  $\gamma$ -Interferon, Histaminantagonisten, Serotoninblocker, , Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol, Tranilast, Molsidomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat Boswellinsäuren und ihre Derivate, Leflunomid, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazin,, Etoposid, Dicloxacillin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin,
- 30 Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotalol, Amidon. Weitere Wirkstoffe sind Steroide (Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason), nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenopifen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere. Antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin sind ebenfalls einsetzbar.
- 35 Verschiedene Antimykotika finden Anwendung in diesem Bereich. Beispiele sind Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin. Antiprotozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin sind gleichermassen wirksame Agentien, des weiteren natürliche Terpenoide wie

- Hippocaesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3, Tubeimosid, Bruceanole A,B,C, Bruceantinoside C, Yadanioside N, und P, Isodeoxyelephantopin, 5 Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Seneciolyloxychaparrin, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scoplectin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, 10 des weiteren Cyamarin, Apocyamarin, Aristolochsäure, Anopterin, Hydroxyanopterin, Anemonin, Protoanemonin, Berberin, Cheliburinchlorid, Cictoxin, Sinococulin, Bombrestatin A und B, Cudraisoiflavin A, Curcumin, Dihydranitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien-4,16-dien 3,20-dion, Bilobol, Ginkgol, Ginkgolsäure, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Glykosid 1a, 15 Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Aristolactam-All, Bisparthenolidin, Periplocosid A, Ghalakinosid, Ursolsäure, Deoxypsorospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, 20 Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblös, Akagerin, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Berberin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Umbelliferon, Afromoson, Acetylvismion B, Desacetylvismion A, Vismion A und B, weitere natürliche 25 Terpenoide wie Hippocaesculin, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Yadanioside N und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, 30 Longikaurin B, Sculponeatin.

- Die Wirkstoffe werden einzeln oder kombiniert in gleicher oder unterschiedlicher Konzentration eingesetzt. Besonders bevorzugt sind Wirkstoffe, welche neben ihrer antiproliferativen Wirkung auch noch immunsuppressive Eigenschaften 35 aufweisen. Zu derartigen Wirkstoffen zählen Erythromycin, Midecamycin, Tacrolimus, Sirolimus, Paclitaxel und Josamycin. Zudem bevorzugt ist eine Kombination von mehreren antiproliferativ wirkenden Substanzen oder von antiproliferativen Wirkstoffen mit immunsuppressiven Wirkstoffen. Bevorzugt für

die vorliegende Erfindung sind Tacrolimus, Paclitaxel und Derivate, Trapidil,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Estradiol, Macrocyclisches Kohlensuboxid (MCS) und deren Derivate und Sirolimus.

- 5 Der Wirkstoff ist bevorzugt in einer pharmazeutisch aktiven Konzentration von 0,001-10 mg pro cm<sup>2</sup> Stentoberfläche enthalten. Weitere Wirkstoffe können in ähnlicher Konzentration in derselben oder in weiteren Schichten enthalten sein.

- Die den Stent unmittelbar bedeckende hämokompatible Schicht besteht bevorzugt  
10 aus Heparin nativen Ursprungs als auch synthetisch hergestellter Derivate unterschiedlicher Sulfatierungsgrade und Acetylierungsgrade im Molekulargewichtsbereich von des für die antithrombotische Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides bis zum Standardmolekulargewicht des käuflichen Heparins, Heparansulfaten und dessen Derivate, Oligo- und  
15 Polysaccharide der Erythrocytenglycolcalix, die in perfekter Weise die athrombogene Oberfläche der Erythrocyten wiedergeben, da hier im Gegensatz zum Phosphorylcholin der tatsächliche Kontakt von Blut und Erythrocytenoberfläche stattfindet, Oligosacchariden, Polysacchariden, vollständig desulfatiertem und N-reacetyliertem Heparin, desulfatiertem und N-reacetyliertem  
20 Heparin, N-carboxymethyliertem und/oder partiell N-acetyliertem Chitosan, Polyacrylsäure, Polyvinylpyrrolidon, und Polyethylenglykol und/oder Mischungen dieser Substanzen. Diese Stents mit einer hämokompatiblen, Beschichtung werden hergestellt, indem man herkömmliche in der Regel unbeschichtete Stents bereitstellt und bevorzugt kovalent eine hämokompatible Schicht aufbringt, welche  
25 nach Wirkstofffreigabe und damit nach Abklingen des Werkstoffeinflusses und Abbau der Matrix die Oberfläche des Implantates permanent maskiert.

Die herkömmlichen Stents, welche gemäß der erfindungsgemäßen Verfahren beschichtet werden können, bestehen aus Edelstahl, Nitinol oder anderen Metallen und Legierungen oder aus synthetischen Polymeren.

- 30 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Stents weist eine Beschichtung auf, welche aus mindestens zwei Schichten besteht. Auch Multischichtsysteme finden Anwendung. Bei derartigen Mehrschichtsystemen wird als erste Schicht diejenige bezeichnet, welche direkt auf den Stent aufgebracht ist.  
35 Als zweite Schicht wird diejenige Schicht bezeichnet, welche auf die erste Schicht aufgebracht wird, usw..



Gemäß der Zweischichtausführung besteht die erste Schicht aus einer hämokompatiblen Schicht, welche im wesentlichen vollständig durch eine bioabbaubare Schicht überzogen ist, die mindestens einen antiproliferativen, antiphlogistischen und/oder antithrombotischen Wirkstoff, kovalent oder/und

5 adhäsiv gebunden, enthält. Ebenso werden auch Wirkstoff-Kombinationen eingesetzt, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen und ergänzen. Als bioabbaubare Substanzen, welche für die äußere Schicht eingesetzt werden können, zählen Polyvalerolactone, Poly-ε-Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und

10 Polyglycolide, Poly-ε-caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-p-dioxanone, Polyanhydride wie Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-b-Maleinsäure Polycaprolactonbutyl-

15 acrylate, Multiblockpolymere wie z.B. aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere wie z.B. PEG und Polybutylenterephthalat. Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polycaprolactonglycolide, Poly-g-ethylglutamat, Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester,

20 Polyglycolsäuretrimethyl-carbonate, Polytrimethylcarbonate Polyiminocarbonate, Poly(N-vinyl)-Pyrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan], Polyhydroxypentansäure, Polyanhydride, Polyethylenoxid-propylenoxid, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäureresten im Backbone, Polyetherester

25 wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-basierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, modifiziertes Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, modifiziertes und unmodifiziertes Fibrin und Casein, Carboxymethylsulfat, Albumin,

30 desweiteren Hyaluronsäure, Heparansulfat, Heparin, Chondroitinsulfat, Dextran, b-Cyclodextrine, und Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen, Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Modifikationen und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Substanzen eingesetzt.

35

Die wirkstoffenthaltende Schicht bzw. Schichten wird langsam durch Blutbestandteile abgebaut, so daß der Wirkstoff entsprechend der Geschwindigkeit des Abbaus der äußeren Schicht freigesetzt wird oder sich

entsprechend seines Elutionsverhalten aus der Matrix löst. Die erste hämokompatible Schicht gewährleistet die notwendige Blutverträglichkeit des Stents, sobald die bioabbaubare Schicht degradiert worden ist. Durch diesen biologischen Abbau der äußeren Schicht und die dementsprechende  
5 Wirkstofffreisetzung wird ein Anwachsen von Zellen nur für eine gewisse Zeit stark reduziert und ein gezieltes kontrolliertes Anwachsen dort ermöglicht, wo die äußere Schicht bereits weitgehend abgebaut worden ist. Der biologische Abbau der äußeren Schicht erstreckt sich vorteilhafterweise über 1 bis 36 Monate, bevorzugt aber 1-6 Monate, besonders bevorzugt 1-2 Monate. Es hat sich gezeigt,  
10 daß bei derartigen Stents Restenosen verhindert oder zumindest sehr stark reduziert werden. In dieser Zeit spielen sich die wichtigen Heilungsprozesse ab. Schlussendlich bleibt die hämokompatible Schicht als athrombogene Oberfläche erhalten und maskiert die Fremdoberfläche derart, dass weiterhin keine lebensbedrohliche Reaktion eintreten kann.

15

Derartige Stents lassen sich durch ein Verfahren zur hämokompatiblen, Beschichtung von Stents herstellen, dem folgendes Prinzip zugrundeliegt :

- a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht
- 20 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren mit mindestens einen Wirkstoff .  
oder
- c. im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren  
25 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff enthält oder/und den Wirkstoff selbst darstellt.

30 Das Beschichtungsprinzip bietet eine große Variationsbreite bezüglich der gestellten Anforderungen an den Wirkstoff und lässt sich in verschiedene Beschichtungstypen aufteilen, die ebenfalls untereinander kombinierbar sind.

Beschichtungsprinzip I :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- 35 b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination auf die hämokompatible Schicht ohne Matrix.

d.) Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination auf die hämokompatible Schicht ohne Matrix und im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der Schichten mit einem bioabbaubaren oder/und biostabilen Material zur Diffusionskontrolle.

5

#### Beschichtungsprinzip II :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) Im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges  
10 Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent an die hämokompatible Schicht gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d.) Im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht  
15 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent an die Matrix gebunden oder/und adhäsiv enthält und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.

20

#### Beschichtungsprinzip III :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) Im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht  
25 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d.) Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination kovalent an die darunterliegende Schicht gebunden oder/und adhäsiv
- e.) Im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht  
30 mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff, kovalent gebunden oder/und adhäsiv, enthält, Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als  
35 Diffusionsbarriere

#### Beschichtungsprinzip IV :

- a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents

- b.) Aufbringen einer hämokompatiblen Schicht;
- c.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens, kovalent oder/und adhäsiv, einen Wirkstoff in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten.  
5
- d.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent oder/und adhäsiv in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.  
10
- e.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen in kovalenter oder/und adhäsiver Form enthält.  
15
- f.) im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.  
20  
25
- g.) im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoffen, kovalent oder/und adhäsiv, in gleicher oder/und unterschiedlichen Konzentrationen enthalten und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder auch nur teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere und einer diese Schicht überziehenden Wirkstoffschicht bestehend aus mindestens einem Wirkstoff, kovalent oder/und adhäsiv gebunden, ohne Träger.  
30  
35

- Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform stellt ein Stent mit einer mindestens dreilagigen Beschichtung dar, wobei die erste Schicht die Oberfläche des Stents mit der hämokompatiblen Schicht bedeckt, die zweite Schicht den Wirkstoff enthält und nicht bioabbaubar ist und mit einer dritten hämokompatiblen Schicht
- 5 überzogen worden ist. Hierbei verleiht die äußere Schicht dem Stent die notwendige Blutverträglichkeit und die zweite Schicht dient als Wirkstoffreservoir. Der Wirkstoff, je nach Bedarf über eine hydrolyselabile Bindung kovalent an die Matrix gebunden oder/und der, für das Beschichtungsverfahren notwendig, in Lösungsmittel gelösten Matrix beigelegt, wird daher kontinuierlich und in geringen
- 10 Konzentrationen aus der zweiten Schicht freigesetzt und diffundiert ungehindert durch die äußere hämokompatible Schicht. Auch dieser Schichtaufbau liefert das Resultat, dass der Bewuchs der Stentoberfläche mit Zellen nicht unterbunden, jedoch auf ein ideales Maß reduziert wird. Die erste Schicht bietet hierbei eine Risikominimierung für eventuelle eintretende Beschädigungen der beschichteten
- 15 Stentoberfläche bei der Implantation, z. B. durch Abschürfungen durch die vorhandene Plaque oder in den Vorbereitungen z.B. beim Crimpen. Eine zweite Sicherheits-Gewährleistung ergibt sich durch die Tatsache, dass auch ein biostabiles Polymer sich im Körper durch eine mehr oder weniger langen Zeitraum abbauen wird und die Stentoberfläche zumindest teilweise freilegt.
- 20 Kombinationen vor allem mit biodegradierbaren Material, wie in den Beschichtungsprinzipien beschrieben, sind hier ebenfalls möglich.

- Derartige Stents lassen sich herstellen, indem man einen herkömmlichen Stent bereitstellt, auf dessen Oberfläche man eine hämokompatible erste Schicht
- 25 aufbringt, eine nicht-bioabbaubare Schicht aufträgt, welche mindestens einen Wirkstoff als auch Kombinationen mit anderen Wirkstoffen aus anderen Gruppen enthält, kovalent oder/und adhäsiv gebunden, und diese Schicht im wesentlichen vollständig mit einer weiteren hämokompatiblen Schicht überzieht.

- Substanzen, welche für die biostabile Schicht in Frage kommen, sind alle in der
- 30 Medizin verwendeten beständigen Materialien, Dazu zählen Polyacrylsäure und Polyacrylate wie Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid, Polyacrylonitril, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbonateurethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyvinylaromaten, Polyvinylester,
- 35 Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyolefin-Elastomere, Polyisobutylene, EPDM-Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosan, Polyethylenterephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate,

- Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulos , Cellulosebutyrate, Celluloseacetat-butyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummi, Silicone wie Polysiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate. Chitosan und Copolymere
- 5 und/oder Mischungen derselben.

Bei Mehrschichtsystemen überdeckt die neu aufgebraute Schicht die darunterliegende Schicht im wesentlichen vollständig.

- 10 Die erfindungsgemäßen Stents lösen sowohl das Problem der akuten Thrombose als auch das Problem der Neointimahyperplasie nach einer Stentimplantation. Zudem eignen sich die erfindungsgemäßen Stents aufgrund ihrer Beschichtung, ob als Einzelschicht oder als Mehrschichtsystem, besonders gut zur kontinuierlichen Freisetzung eines oder mehrerer antiproliferativer,
- 15 immunsuppressiver und/oder Wirkstoffe. Aufgrund dieser Fähigkeit der gezielten kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung in erforderlicher Menge verhindern die erfindungsgemäßen beschichteten Stents die Gefahr der Restenose fast vollständig.

## 20 Beispiele

### Beispiel 1

Kovalente hämokompatible Beschichtung von Stents:

- 25 Nicht expandierte Stents aus medizinischem Edelstahl LVM 316 wurden im Ultraschallbad 15 Minuten mit Aceton und Ethanol entfettet und bei 100°C im Trockenschrank getrocknet. Danach wurden sie für 5 Minuten in eine 2%ige Lösung von 3-Aminopropyltriethoxysilan in einem Gemisch Ethanol/Wasser (50/50 : (v/v)) getaucht und anschließend für 5 Minuten bei 100°C getrocknet.
- 30 Anschließend wurden die Stents über Nacht mit demineralisiertem Wasser gewaschen.

### Beispiel 2

- 3 mg desulfatiertes und reacctyliertes Heparin wurden bei 4°C in 30 ml 0,1M
- 35 MES-Puffer (2-(N-Morpholino)ethansulfonsäure) pH 4,75 gelöst und mit 30 mg N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)carbodiimid-methyl-p-toluolsulfonat versetzt. In dieser Lösung wurden 10 Stents für 15 Stunden bei 4°C gerührt.

Anschließend wurde mit Wasser, 4M NaCl-Lösung und Wasser für je 2 Stunden gespült.

Beispiel 3 :

- 5 Bestimmung des Glucosamingehaltes der beschichteten Stents mittels HPLC
- Hydrolyse : Die beschichteten Stents werden in kleine Hydrolyserohre gegeben und mit 3ml 3M HCl genau eine Minute bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Metallproben werden entfernt und die Röhrchen nach dem Verschließen 16h im Trockenschrank bei 100°C inkubiert. Danach lässt man abkühlen, es wird dreimal
- 10 zur Trockne eingedampft und in 1 ml entgastem und filtriertem Wasser aufgenommen und gegen einen ebenfalls hydrolysierten Standard in der HPLC vermessen:

Stent	Fläche Probe	desulfat+reacet. Heparin [g/Probe]	Fläche [cm <sup>2</sup> ]	desulfat+reacet. Heparin [g/cm <sup>2</sup> ]	desulfat+reacet. Heparin [pmol/cm <sup>2</sup> ]
1	129,021	2,70647E-07	0,74	3,65739E-07	41,92
2	125,615	2,63502E-07	0,74	3,56084E-07	40,82
3	98,244	1,93072E-07	0,74	2,60908E-07	29,91
4	105,455	2,07243E-07	0,74	2,80058E-07	32,10
5	119,061	2,33982E-07	0,74	3,16192E-07	36,24
6	129,202	2,53911E-07	0,74	3,43124E-07	39,33
7	125,766	2,53957E-07	0,74	3,43185E-07	39,34

#### 15 Beispiel 4

Versuche zur Beschichtung von Oberflächen mit Tacrolimus:

Vorversuche mit Toluidinblau:

Da Tacrolimus nur schlecht chemisch nachweisbar ist, werden erste Vorversuche mit Toluidinblau (Aldrich) durchgeführt.

20

Chemikalien:

Edelstahlröhrchen LVM 316 : 2,5 cm lang, 2 mm Durchmesser

Polylaktid : Fluka, Lot. 398555/123500, HNr. 0409

Toluidinblau : Aldrich, Lot. 19,816-1, HNr. 0430

25 PBS-Puffer pH 7,4 : 14,24 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2,72 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> und 9 g NaCl

Durchführung:

- Der Stent wird auf der Analysenwaage abgewogen und das Gewicht notiert. In einem kleinen Hydrolyserohr werden 0,5 g Polylaktid in 2 ml  $\text{CHCl}_3$  gelöst. Dazu wird im Wasserbad auf ca.  $65^\circ\text{C}$  erwärmt. Die Lösung wird dann im Tiefkühlfach abgekühlt. Dazu werden 200  $\mu\text{g}$  Toluidinblau in 200  $\mu\text{l}$   $\text{CHCl}_3$  gegeben. In diese
- 5 Lösung wird der Stent getaucht. Nach einigen Minuten wird der Stent mit einer Pinzette aus der Lösung genommen und im Abzug solange an der Luft bewegt, bis das Lösungsmittel verdampft ist. Danach wird der Stent ein zweites mal eingetaucht. Der Stent wird nach dem Trocknen an der Luft noch für ca. 10 min an die Gefriertrocknung gehängt. Nach dem Trocknen wird der Stent erneut gewogen.
- 10 Aus der Gewichts Differenz errechnet sich die Menge des immobilisierten Polylaktids mit Toluidinblau. (Probe 1).
- Dieser Versuch wird mit derselben Lösung ein weiteres Mal wiederholt (Probe 2). Für Probe 3 wird die aus Versuch 1 (Probe 1) und Versuch 2 (Probe 2) resultierende Tauchlösung (1,93 ml) mit 0,825 mg Toluidinblau in 0,825 ml  $\text{CHCl}_3$  und 250 mg
- 15 Polylaktid versetzt. Das Polylaktid wird unter Erwärmung gelöst. Dann wird ein Stent zweimal darin wie oben beschrieben getaucht.

#### Ergebnisse:

- Die unbehandelten Stents hatten ein Gewicht von 176,0 mg und 180,9 mg. Nach
- 20 dem Tauchen in die Polylaktidlösung wogen die Stents 200,9 und 205,2 mg.

- Die Tauchlösung enthält 500 mg Polylaktid und 200  $\mu\text{g}$  Toluidinblau aus diesem Verhältnis läßt sich die gebundene Toluidinblau menge für die Proben 1 und 2 berechnen. Bei Probe 3 enthalten 2,755 ml Lösung 1 mg Toluidinblau und 638,6
- 25 mg Polylaktid (Einwaage–Verbrauch Probe 1 + 2; ca: 50 mg). Hier werden zwei Stents in einen Ansatz gegeben, um höhere Absorptionen zu erhalten. Da die Tauchlösung sehr zähflüssig war und sich dadurch eine sehr dicke Beschichtung ergab, wurde sie von 2,625 ml mit Chloroform auf 4 ml verdünnt.

- 30 Konzentrationen in der Tauchlösung:

Probe	Volumen (ml)	c (Polylactid mg/ml)	c (Toluidinblau $\mu\text{g/ml}$ )
1	2,2	227,3	90,9
2	2,2	227,3	90,9
3	2,755	231,8	363,0
4	4,0	134,5	212,5



Gewicht der Röhrchen und die daraus errechnete Beschichtung :

Probe	Leergewicht	Gesamtgewicht	PL u. Toluidinblau	Toluidinblau
1	176,0 mg	200,9 mg	24,9 mg	9,96 $\mu\text{g}$
2	180,9 mg	205,2 mg	24,3 mg	9,72 $\mu\text{g}$
3	317,2 mg	410,8 mg	93,6 mg	135,73 $\mu\text{g}$
4	180,8 mg	194,8 mg	14,8 mg	23,38 $\mu\text{g}$

### 5 Beispiel 5

Elutionsverhalten der Beschichtungen mit unterschiedlichen Konzentrationen:

Als Vorversuch wird ein UV-Vis Spektrum einer Toluidinblaulösung in Ethanol aufgenommen ( $C = 0,1 \text{ mg/ml}$ ) und das Absorptionsmaximum bestimmt. Die Toluidinblaukonzentration in der Lösung wird beim Absorptionsmaximum von 627 nm bestimmt. Dazu wird vorher eine Eichkurve erstellt.

10

Ein Stent wird in ein Becherglas mit 25 ml physiologischer Kochsalzlösung in einem Phosphatpuffer pH 7,4 (14,24 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2,72 g  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  und 9 g NaCl) gehängt und vorsichtig bei Raumtemperatur gerührt. Nach 0,5, 1, 2, 3, 6, 24, 48 und 120 Stunden wird jeweils eine Probe von 3 ml entnommen, spektroskopisch

15

vermessen und in den Ansatz zurückgegeben.

Zeit/h	Abs. P1	c (ng/ml)	Abs. P2	c (ng/ml)	Abs. P3	c (ng/ml)	Abs. P4	c (ng/ml)
0	0,0002	0	-0,0002	0	0,0036	0	0,0063	0
0,5	-0,0011	0	0,0011	6,4	0,0095	29,2	0,0125	30,7
1	0,0003	0,5	0,0014	7,9	0,0164	63,3	0,0121	28,7
2	0,0007	2,5	0,0008	5,0	0,0256	108,9	0,0131	33,7
3	-0,0004	0	0,0006	4,0	0,0294	127,7	0,0136	36,1
6	0,0013	5,4	0,0015	8,4	0,0333	147,0	0,0142	39,1
24	0,0017	7,4	0,0020	10,8	0,0527	246,0	0,0239	176
48/96	0,0024	10,9	0,0033	17,3	0,1096	524,8	0,0147	41,6
120	0,0017	7,4	0,0038	19,8	0,1110	531,7	0,0161	48,5

Absorption der Proben nach unterschiedlichen Zeiten. Zur Berechnung der Konzentration wird die K vettendifferenz (Abs. bei  $T = 0$ ) vom Meßwert abgezogen.

20

- Nach 12 bzw. 13 Tagen wurde der Versuch abgebrochen. Auf allen Stents war nach Ablauf des Versuches noch eine Beschichtung vorhanden. Zur Bestimmung der in Lösung gegangenen Toluidinblau- bzw. Polylaktidmengen wurden die Stents mit Wasser und Ethanol gespült und danach für 1 h an die Gefriertrocknung gehängt, um sie dann zu wiegen.

P.	Endgew.	Anfangsgew.	PL + Tb	gel. PL + Tb	gelöst Tolb.	Rest. Tolb.
1	196,5	200,9 mg	24,9 mg	4,4 mg	1,76 µg	8,2 µg
2	199,4	205,2	24,3 mg	5,8 mg	2,32 µg	3,48 µg
3	385,4	410,8	93,6 mg	25,4 mg	36,83 µg	98,8 µg
4	191,3	194,8	14,8 mg	3,5 mg	5,52 µg	17,86 µg

- Bei Konzentrationen von 90 µg Toluidinblau pro ml Tauchlösung sind die freigesetzten Mengen Toluidinblau so gering, daß die Absorptionen an der Meßgrenze des Spektrometers liegen. Bei einer Konzentration von 200 µg/ml liegen die Werte nach wenigen Stunden im meßbaren Bereich. Es empfiehlt sich für die Messung zwei Proben in ein Becherglas (Elutionsgefäß) zu geben, um höhere Absorptionen zu erhalten. Bei der höchsten Polylaktid/Toluidinblaukonzentration scheint sich ein Sättigungseffekt einzustellen. Während die Elutionsrate bei den dünneren Proben nahezu linear verläuft. Auf allen Stents ist nach mehreren Tagen die Beschichtung noch immer zu erkennen.

- Nach ca. 2 Wochen war im Mittel etwa 1/4 - 1/5 des gebundenen Toluidinblau in Lösung gegangen. Daraus folgt, daß die Proben noch ca. weitere 8 bis 10 Wochen Toluidinblau eluiert hätten.

- Die Tauchlösung darf nicht zu dick sein und sollte gekühlt werden, damit das Chloroform beim Herausziehen der Proben nicht zu schnell verdampft, da sonst die Dicke der Beschichtung zu groß und zu ungleichmäßig wird. Hier scheint die Polylaktidkonzentration in Probe 4 ausreichend (134 mg/ml). Zumal bei höheren Konzentrationen die Lösung extrem viskos wird und sich das Polylaktid nur sehr schwer lösen läßt.

#### Beispiel 6

- Beschichtung der Stents nach dem Sprühverfahren  
Die nach Beispiel 1 und Beispiel 2 vorbereiteten nicht expandierten Stents werden

- gewogen und horizontal auf eine dünne Metallstange ( $d = 0,2\text{mm}$ ) gehängt, die auf die Rotationsachse der Rotations- und Vorschubanlage gesteckt ist und mit 28 U/min rotiert. Die Stents werden so aufgebracht, dass die Innenseite des Stents die Stange nicht berührt. Bei einer Vorschubamplitude von 2,2 cm und einer
- 5 Vorschubgeschwindigkeit von 4 cm/s und einem Abstand von 6 cm zwischen Stent und Düse wird der Stent mit der jeweiligen Sprühlösung besprüht. Nach dem Trocknen (ca 15 min) bei Raumtemperatur und folgend im Abzug über Nacht wird erneut gewogen.

10

**Beispiel 7**

Beschichtung der Stents mit reiner Matrix

Herstellung der Sprühlösung :

176 mg Polylaktid wird eingewogen und mit Chloroform auf 20 g aufgefüllt.

- 15 Die Stents werden mit je 3 ml der Sprühlösung besprüht vor und nach dem Sprühen gewogen und die sich ergebende Schichtdicke durch Vermessung unter dem Mikroskop bei 100facher Vergrößerung ermittelt.

Stent Nr.	Vor Beschichtung	Nach Beschichtung	Masse Beschichtung	Schichtdicke
1	0,0193 g	0,0205 g	1,2 mg	10,4 $\mu\text{m}$
2	0,0193 g	0,0205 g	1,2 mg	10,4 $\mu\text{m}$
3	0,0204 g	0,0216 g	1,2 mg	10,4 $\mu\text{m}$
4	0,0206 g	0,0217 g	1,1 mg	10,4 $\mu\text{m}$

- 20
- Beispiel 8 (Figur 1)**

Beschichtung der Stents mit reinem Wirkstoff

Herstellung der Sprühlösung : 44 mg Taxol werden in 6g Chloroform gelöst.

Die Stents werden vor und nach dem Sprühen gewogen.

Stent Nr.	Vor Beschichtung	Nach Beschichtung	Masse Beschichtung
1	0,0194 g	0,0197 g	0,30 mg

25

**Beispiel 9**

Ermittlung des Elutionsverhaltens in PBS-Puffer

Je ein Stent wird in einem genügend kleinen Gefäß mit 2 ml PBS-Puffer versetzt, mit Parafilm verschlossen und im Trockenschrank bei 37°C inkubiert. Nach Ablauf der gewählten Zeitintervalle wird jeweils der Überstand abpipettiert und dessen UV-Absorption bei 306 nm gemessen.

5

#### Beispiel 10

Beschichtung der hämokompatibel ausgerüsteten Stents mit wirkstoffbeladener Matrix (Figur 4)

- 10 Sprühlösung : Polylaktid RG502/Taxol – Lösung wird aus 145,2 mg Polylaktid und 48,4 mg Taxol auf 22 g mit Chloroform aufgefüllt.

Stent	Sprüh- lösung	Gewicht vorh (g)	Gewicht nachher(g)	Masse Beschich	Masse Wirkstoff	Wirkstoff $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	Schicht dicke
1	0,8 ml	0,02180	0,02215	0,35 mg	146 $\mu\text{g}$	1,97	7,9 $\mu\text{m}$
2	0,8 ml	0,02105	0,02142	0,37 mg	154 $\mu\text{g}$	2,08	6,7 $\mu\text{m}$
3	0,8 ml	0,02247	0,02285	0,38 mg	158 $\mu\text{g}$	2,14	9,8 $\mu\text{m}$
4	0,8 ml	0,02395	0,02432	0,37 mg	154 $\mu\text{g}$	2,08	11,0 $\mu\text{m}$
5	0,8 ml	0,02247	0,02286	0,39 mg	163 $\mu\text{g}$	2,20	9,1 $\mu\text{m}$
6	0,8 ml	0,02442	0,02482	0,40 mg	167 $\mu\text{g}$	2,26	12,2 $\mu\text{m}$

#### Beispiel 11

- 15 Beschichtung der Stents mit wirkstoffbeladener Matrix und Wirkstoff als Topcoat (Figur 5)

Basiscoat : 19,8 mg Polylaktid und 6,6 mg Taxol werden mit Chloroform auf 3 g aufgefüllt

Topcoat : 8,8 mg Taxol werden mit Chloroform auf 2 g aufgefüllt.

20

Stent	Sprüh- Lösung	Gewicht vorh (g)	Gewicht nachher(g)	Masse Beschich	Masse Wirkstoff	Wirkstoff $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	Schicht dicke
1	0,85 ml	0,0235	0,0238	0,30 mg	131 $\mu\text{g}$	1,56	9,7 $\mu\text{m}$
2	0,85 ml	0,0260	0,0264	0,40 mg	175 $\mu\text{g}$	2,09	10,1 $\mu\text{m}$

#### Beispiel 12

Beschichtung der Stents mit einen hydrophilen Wirkstoff enthaltenen Polylactid und einer wirkstofffreier Matrix als Topcoat (Figur 6)

25

**Sprühlösungen**

**Basiscoat** : 22 mg Polylaktid und 22 mg hydrophiler Wirkstoff werden eingewogen und mit Chloroform auf 5 g aufgefüllt.

- Topcoat** : 22 mg Polylaktid und 22 mg Polystyrol werden eingewogen und mit  
 5 Chloroform auf 5 g aufgefüllt.

Sprühlösung	Vor Beschichtung	Nach Beschichtung	Masse Beschichtung	Masse Wirkstoff
0,85 ml	0,0135 g	0,0143 g	0,8 mg	200 µg

**Beispiel 13**

- 10 **Hämokompatibilität der verwendeten Matrix**

4 Coronarstents : 2 unbehandelt, 2 beschichtet, nicht sterilisiert

Kennzeichnung : K3, K4 sind beschichtet  
 K5, K6 sind unbehandelt

Es werden folgende Messparameter bestimmt :

- 15 **Blutbild**

Plättchenfaktor 4 (PF4)

Complementfaktor 5a (C5a)

Thrombin-Antithrombin (TAT)

- 20 **Versuchsdurchführung :**

Spenderblut wird in 1,5 U/ml Heparin aufgenommen. Die Stents werden in PVC-Schläuche (I.D. 3,5 mm, L=95cm) eingeführt und mittels Ballonkatheter fixiert. Die 4 Schläuche (K3-K6) und zwei Leerschläuche (L1, L2) werden mit jeweils 7,5 ml isoton. Kochsalzlösung gefüllt und 15 Minuten mit 5 U/min bei 37°C im Chandler-

- 25 **Loop rotiert. Die vollständig entleerten Schläuche werden mit heparinisiertem**

Spenderblut (7,5 ml) vorsichtig befüllt und 60 Min. bei 5 U/min rotiert.

Entsprechend den Antikoagulantien werden Proben in Monovetten bzw.

Probengefäßen entnommen (PF4 –CTAD, TAT-Citrat, C5a-EDTA, BB-EDTA) und weiterverarbeitet.

- 30

**Ergebnisse ( Siehe Figur 8-10 )**

Die Bestimmung der Thrombocytenzahl zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den leeren Kontrollschläuchen, den beschichteten und unbeschichteten Stents. Der freigesetzte PF4 liegt bei beschichteten und unbeschichteten

- 35 **Schläuchen auf gleichem Niveau, Die Bestimmung des aktivierten**

Komplementfaktors 5 (C5a) zeigt bei den beschichteten Stents eine geringere Aktivierung als bei den unbeschichteten Stents. Die Messung der TAT-Werte steht aus organisatorischen Gründen noch aus, Diese Proben werden bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert.

5

#### Beispiel 14

Ermittlung der Restenoserate im Tierversuch (Figur 10)

Jungschweine im Alter von 6-8 Monaten wurden je mit 4 Stents ausgestattet.

Es wurde ein unbehandelter Stent mit einem Polyacrylsäure beschichteten Stent  
10 und mit 2 kovalent an die Stentoberfläche gebundene hämokompatible  
Substanzen verglichen. Bei der einen Substanz handelt es sich um ein semi-  
synthetisches Heparinderivat, die andere Substanz ist die der  
Erythrocytenoberfläche entnommenen Oligo- und Polysaccharide der Glycocalix.  
Nach 4 Wochen werden die Tiere euthanasiert und die Restenosis-Rate  
15 bestimmt.

#### Figurenbeschreibung

20 **Figur 1:** Elutionsdiagramm von Paclitaxel vom Stent (ohne Trägermaterial)

**Figur 2:** Elutionsdiagramm von Paclitaxel eingebettet in Matrix

25 **Figur 3:** Elutionsdiagramm von Paclitaxel eingebettet in Matrix und einer die  
Basisbeschichtung vollständig überziehender Schicht aus reinem  
Paclitaxel

30 **Figur 4:** Elutionsdiagramm eines hydrophilen Wirkstoffes, eingelagert in der  
Matrix, und einem darüberliegenden, die Basisbeschichtung  
vollständig überziehendem Polymer (Topcoat) zur Diffusions-  
kontrolle

**Figur 5:** Elutionsdiagramm von Colchicin aus Matrix

35 **Figur 6:** Elutionsdiagramm von Simvastatin aus Matrix

**Figur 7:** Elutionsdiagramm eines Statins aus der Matrix mit Polystyrol als  
die Basisbeschichtung vollständig überziehende Diffusionskontrolle

- 5  
10  
15  
20  
25
- Figur 8 :** Aufnahme eines polymerbeschichteten Stents. Zur Kenntlichmachung der Beschichtung ist diese an einer Stelle aufgekratzt und es ist darunter deutlich die Oberfläche des Struts zu sehen.
- Figur 9 :** Vergleich der Thrombocytenzahl im Blut nach Chandler-Loop Zwischen beschichtetem (coated) und unbeschichtetem Stent (non coated) in Bezug zum Leerschlauch (Control), zur Plättchenzahl frisch entnommenen Blutes (Donor) und nach Lagerung von 60 Min in der Spritze (Syringe 60')
- Figur 10 :** Vergleich des Plättchenfaktor 4-Gehaltes im frisch entnommenen Blut (Donor), im Leerschlauch (Control) nach 60 Minuten und unbeschichteten Stents (non coated) mit beschichtetem Stent (coated)
- Figur 11 :** Vergleichendes Diagramm zum aktivierter Complementfaktor C5a im frisch entnommenen Blut (Donor), im Leerschlauch (Control) nach 60 Minuten und unbeschichteten Stents (non coated) mit beschichtetem Stent (coated)
- Figur 12 :** Bildliche Darstellung der Restenose-Rate von mit vollständig desulfatiertem und N-reacetyliertem Heparin kovalent beschichteten Stents und mit Oligo- und Polysacchariden der Erythrocytenglycocalix beschichteten Stents im Vergleich zum unbeschichteten Stent und mit Polyacrylsäure beschichteten Stents (nach 4 Wochen Implantationszeit im Schwein)

### Patentansprüche

1. Stent, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent mit einer hämokompatiblen Schicht überzogen ist und mit mindestens einer zweiten, darüberliegenden Schicht, welche mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antithrombotischen Wirkstoff kovalent und/oder adhäsiv enthält.
2. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe aus den Gruppen ausgewählt werden, welche
  - Sirolimus (Rapamycin), Everolimus, Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Dunaimycin, Ascomycin, Bafilomycin, Erythromycin, Midecamycin, Josamycin, Concanamycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Folimycin, Cerivastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etobosid, Teniposid, Nimustin, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Estramustin, Melphalan, Ifosfamid, Tروفosfamid, Chlorambucil, Bendamustin, Dacarbazin, Busulfan, Procarbazin, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Daunorubicin, Doxorubicin, Aclarubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Idarubicin, Bleomycin, Mitomycin, Dactinomycin, Methotrexat, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Cladribin, Mercaptopurin, Thioguanin, Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Docetaxel, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Amsacrin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Mittefosin, Pentostatin, Aldesleukin, Tretinoin, Asparaginase, Pegasparase, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Formestan, Aminoglutethemid, Adriamycin, Azithromycin, Splramycin, Cepharantin, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Epothilone A und B, Mitoxanthrone, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense, Betulinsäure, Camptothecin, Lapachol,  $\beta$ -Lapachon, Podophyllotoxin, Betulin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon  $\alpha$ -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbazin, Basiliximab, Daclizumab, Selectin (Cytokinantagonist), CETP-Inhibitor, Cadherine, Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, Ciprofloxacin, Camptothecin, Fluroblastin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, ProbucoI, Prostaglandine, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scopolectin, Colchicin, NO-Donoren wie P ntaerythrityltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen,



Staurosporin,  $\beta$ -Estradiol,  $\alpha$ -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Fosfestrol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine),  
5 Cyclosporin A, Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- $\alpha$ -Hydroxy-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere u.a., synthetisch hergestellte als auch aus nativen Quellen gewonnene macrocyclische Oligomere des Kohlensuboxids (MCS) und seine Derivate, Mofebutazon, Acemetacin, Diclofenac, Lonazolac, Dapson, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Lidocain, Ketoprofen,  
10 Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Chloroquinphosphat, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Auranofin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, Celecoxib,  $\beta$ -Sitosterin, Ademetonin, Myrtecain, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Benzocain, Aescin, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocadazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe  
20 aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin Tobramycin, Gentamycin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Antithrombotika wie Argatroban, Aspirin, Abciximab, synthetisches Antithrombin, Bivalirudin, Coumadin, Enoxoparin, desulfatiertes und N-acetyliertes Heparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor  $X_a$ -Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyramidol, Trepidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril,  
30 Losartan, Thloproteaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65 NF-kB oder Bcl-xL-Antisense-Oligonukleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol Tranilast, Molsidomlin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Leflunomid, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazin,,  
35 Etoposid, Dicloxacillin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotolol, Amidoron., natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Bryophyllin

- A, Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenopofen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Antimykotika wie Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie Hippocaesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceanole A,B und C, Bruceantinoside C, Yadanioside N, und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Seneciolyloxychaparrin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Apocymarin, Aristolochsäure, Anopterin, Hydroxyanopterin, Anemonin, Protoanemonin, Berberin, Cheliburinchlorid, Cictoxin, Sinococulin, Bombrestatin A und B, Cudraiso flavon A, Curcumin, Dihydronitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Bilobol, Ginkgol, Ginkgolsäure, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Glykosid 1a, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Bisparthenolidin, Oxoushinsunin, Aristolactam-All, Bisparthenolidin, Periplocosid A, Ghalakinosid, Ursolsäure, Deoxypsorospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Akagerin, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Berberin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Umbelliferon, Afromoson, Acetylvismion B, Desacetylvismion A, Vismion A und B enthalten.
3. Stent gemäß den vorangehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, dass der antiproliferative, antiinflammatorische und/oder antithrombotische Wirkstoff in einer pharmazeutisch aktiven Konzentration von 0,001-10 mg pro cm<sup>2</sup> Stentoberfläche enthalten ist.

4. Stent gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die hämokompatible Schicht aus Heparin nativen Ursprungs als auch regioselektiv hergestellter Derivate unterschiedlicher Sulfatierungsgrade und Acetylierungsgrade im Molekulargewichtsbereich von des für die antithrombotische Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides bis zum Standardmolekulargewicht des käuflichen Heparins von ca. 13kD, Heparansulfate und seine Derivate, Oligo- und Polysaccharide der Erythrocytenglycolcalix, Oligosaccharide, Polysaccharide, vollständig desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, N-carboxymethyliertes und/oder partiell N-acetyliertes Chitosan, Polyacrylsäure, Polyetheretherketone, Polyvinylpyrrolidon, und/oder Polyethylenglykol oder aus Mischungen dieser Substanzen besteht.
5. Stent gemäß Anspruch 4, wobei die hämokompatible Schicht adhäsiv oder bevorzugt kovalent an die Stentoberfläche gebunden ist.
6. Stent gemäß den vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung aus zwei oder mehr Schichten besteht, wobei die erste Schicht direkt auf die Stentoberfläche aufgebracht wird.
7. Stent gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Schicht aus einer hämokompatiblen Schicht besteht, welche im wesentlichen vollständig und/oder unvollständig durch eine bioabbaubare und/oder biostabile Schicht überzogen ist, welche mindestens einen Wirkstoff gemäß Anspruch 2 in kovalent gebundener Form oder/und adhäsiv enthält.
8. Als bioabbaubare Substanzen werden Polyvalerolactone, Poly-ε-Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly-ε-caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride wie Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-b-Maleinsäure Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere wie z.B. aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere wie z.B. PEG und

- Poly(butylenterephthalat, Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethyl-  
 carbonate Polycaprolacton-glycolide, Poly(g-ethylglutamat), Poly(DTH-  
 Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-  
 iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycol-säuretrimethyl-carbonate,  
 5 Polytrimethylcarbonate Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-Pyrolidon,  
 Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester,  
 Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan] Polyhydroxypentan-  
 säure, Polyanhydride, Polyethylenoxid-propylenoxid, weiche Polyurethane,  
 Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das  
 10 Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren  
 Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-  
 basierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren,  
 Zein, modifiziertes Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure,  
 modifiziertes und unmodifiziertes Fibrin und Casein, Carboxymethylsulfat,  
 15 Albumin, desweiteren Hyaluronsäure, Heparansulfat, Heparin,  
 Chondroitinsulfat, Dextran, b-Cyclodextrine, und Copolymere mit PEG und  
 Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-  
 N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Modifikationen und  
 Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Substanzen  
 20 eingesetzt.
9. Als biostabile Substanzen werden Polyacrylsäure und Polyacrylate wie  
 Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid,  
 Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide,  
 25 Polycarbonate, Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide,  
 Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylene,  
 Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene,  
 Polytetramethylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen,  
 Polyurethane, Polyetherurethane Silicon-Polyetherurethane, Silicon-  
 30 Polyurethane, Silicon-Polycarbonat-Urethane, Polyolefin-Elastomere,  
 Polyisobutylene, EPDM-Gummi, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosan,  
 Polyaryletheretherketone, Polyetheretherketone, Polyethylenterephthalat,  
 Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate,  
 Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate,  
 35 Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone,  
 Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummi, Silicone wie Polysiloxane,  
 Polydimethylsiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether,

Cellulosetriacetate, Chitosan und Copolymere und/oder Mischungen derselben eingesetzt.

- 5 10. Stent gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Schicht aus einer mindestens einen Wirkstoff gemäß Anspruch 2, in kovalent gebundener Form oder/und adhäsiv, enthaltenden nicht-bioabbaubaren Schicht besteht, welche im wesentlichen vollständig mit einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht überzogen ist.
- 10 11. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte:
- 15 a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents;
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht
- 20 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren mit mindestens einem Wirkstoff oder/und durch kovalente Kopplung des Wirkstoffes an die darunterliegende Schicht oder
- 25 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht im Tauch- oder Sprühverfahren mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent in der Matrix gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- 30 12. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte:
- a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents;
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- 35 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen

Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff, kovalent gebunden oder/und adhäsiv, enthält und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.

5

13. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte :

- 10 a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- 15 c. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- d. Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination, kovalent oder/und adhäsiv an die darunterliegende Schicht gebunden
- 20 e. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält,
- f. Aufbringen eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination kovalent gebunden oder/und adhäsiv und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende
- 25 bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.

14. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte :

30

- a. Bereitstellen eines unbeschichteten Stents
- b. Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- 35 c. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten.

- 5 d. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv in unterschiedlicher Konzentration je Schicht enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.
- 10 e. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens einer bioabbaubaren oder/und biostabilen Schicht, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält.
- 15 f. im wesentlichen vollständiges oder/und unvollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff oder/und mindestens einen weiteren Wirkstoff derselben Gruppe oder aus einer anderen Gruppe mit komplementären Eigenschaften in gleicher oder unterschiedlicher Konzentrationen kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthalten und mindestens eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder/und teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere.
- 20 g. im wesentlichen vollständiges Überziehen der hämokompatiblen Schicht mit mindestens zwei bioabbaubaren oder/und biostabilen Schichten, welche mindestens einen Wirkstoff in gleicher oder/und unterschiedlichen Konzentrationen kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthalten und eine weitere, die darunterliegende Schicht vollständig oder auch nur teilweise überdeckende, bioabbaubare oder/und biostabile Schicht ohne Wirkstoff als Diffusionsbarriere und einer diese Schicht überziehenden Wirkstoffschicht bestehend aus mindestens einem Wirkstoff kovalent an die darunterliegende Matrix gebunden oder/und adhäsiv ohne Träger.
- 25
- 30
- 35

15. Verfahren zur hämokompatiblen, antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder athrombogenen Beschichtung von Stents gekennzeichnet durch die Schritte :
- 5      a.) Bereitstellen eines unbeschichteten Stents;
- b.) Aufbringen einer bevorzugt kovalent gebundenen hämokompatiblen Schicht;
- 10      c.) Aufbringen einer nicht-bioabbaubaren Schicht, welche mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen oder/und antithrombotischen Wirkstoff kovalent gebunden oder/und adhäsiv enthält;
- d.) im wesentlichen vollständiges Überziehen der nicht-bioabbaubaren Schicht mit einer hämokompatiblen Schicht.
- 15      16. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 – 15, dadurch gekennzeichnet, daß die hämokompatiblen Schichten Heparin nativen Ursprungs als auch regioselektiv hergestellter Derivate unterschiedlicher Sulfatierungsgrade und Acteylierungsgrade im Molekulargewichtsbereich von des für die antithrombotische Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides bis zum
- 20      Standardmolekulargewicht des käuflichen Heparins von ca. 13kD, Heparansulfate und seine Derivate, Oligo- und Polysaccharide der Erythrocytenglycolcalix, Oligosaccharide, Polysaccharide, vollständig desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, N-carboxymethyliertes und/oder partiell N-acetyliertes Chitosan, Polyacrylsäure, Polyvinylpyrrolidon, und/oder
- 25      Polyetheretherketon, Polyethylenglykol oder aus Mischungen dieser Substanzen besteht.
- 30      17. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 – 16, dadurch gekennzeichnet, dass die hämokompatible erste Schicht bevorzugt kovalent an den Stent gebunden ist, die nicht-bioabbaubare Schicht die erste Schicht vollständig oder unvollständig überzieht und die dritte hämokompatible Schicht bevorzugt kovalent an die zweite Schicht gebunden ist.
- 35      18. Stents, erhältlich nach einem Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 10 – 17.
19. Verwendung der Stents gemäß einem der vorangehenden Ansprüche zur Verhinderung oder zumindest starken Reduzierung der Restenose.

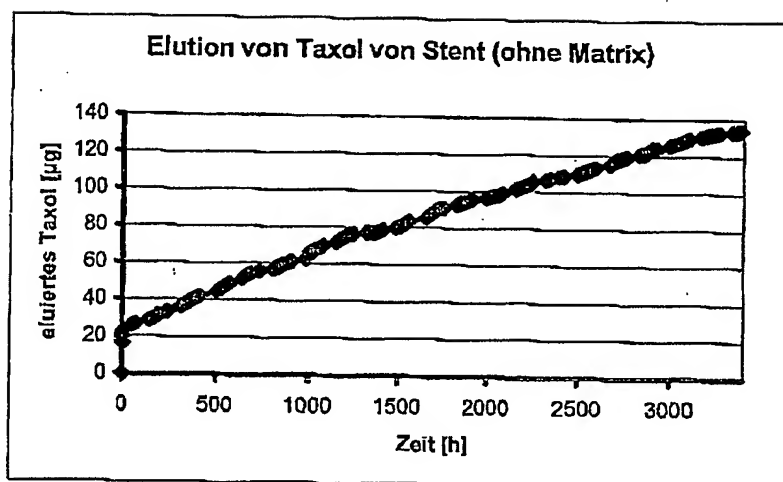


20. Verwendung der Stents nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche zur kontinuierlichen Freisetzung mindestens eines antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antithrombotischen Wirkstoffs.
21. Verwendung gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem eingesetzten Wirkstoff oder den Wirkstoffen um Wirkstoffe gemäß Anspruch 2 handelt.

5

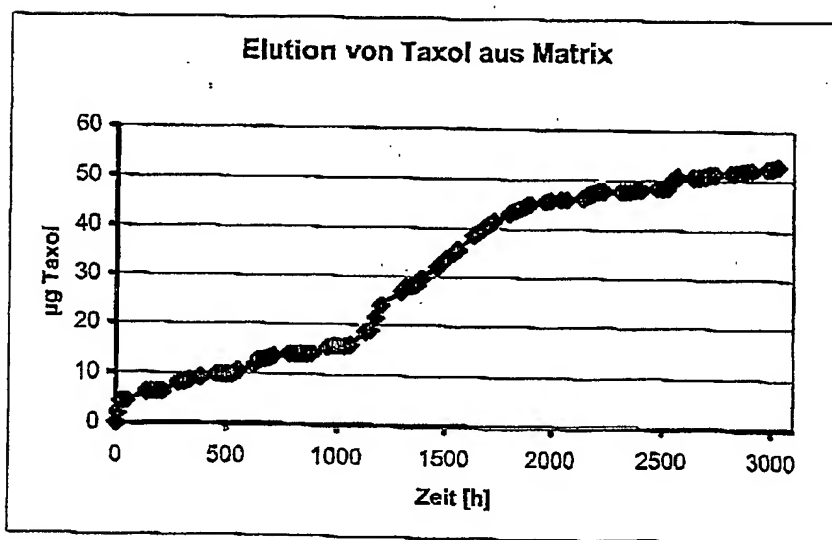
10

## Figuren



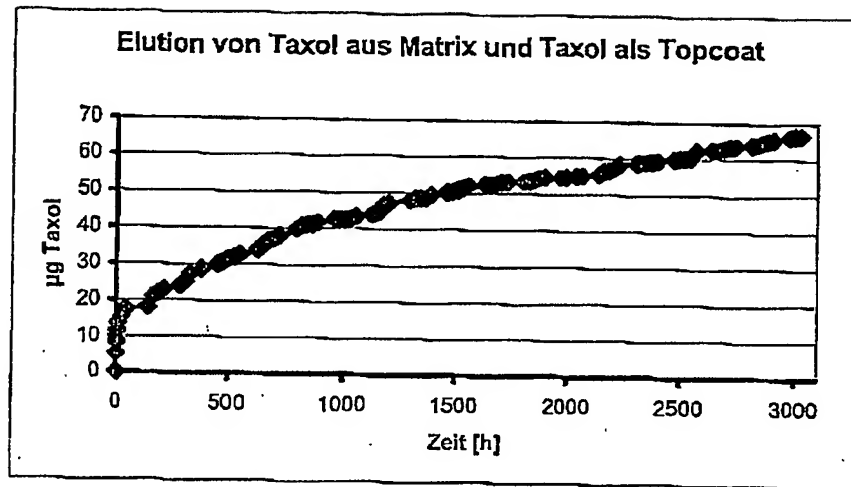
5

Figur 1

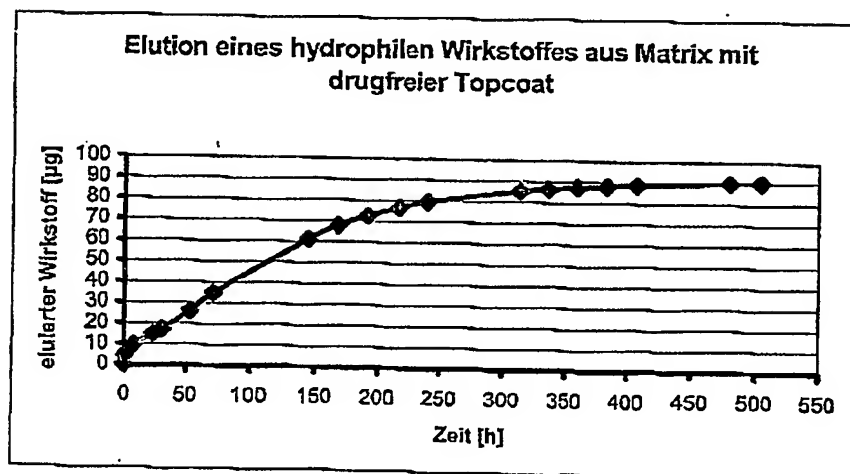


10

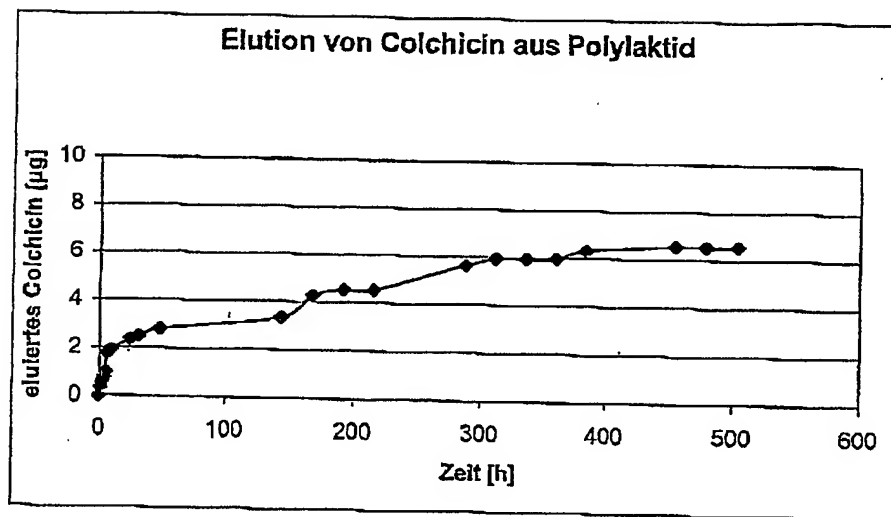
Figur 2



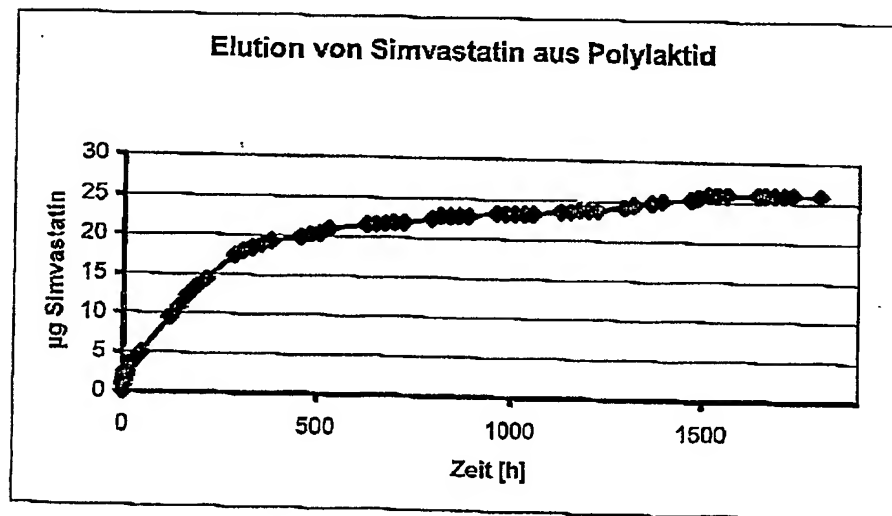
Figur 3



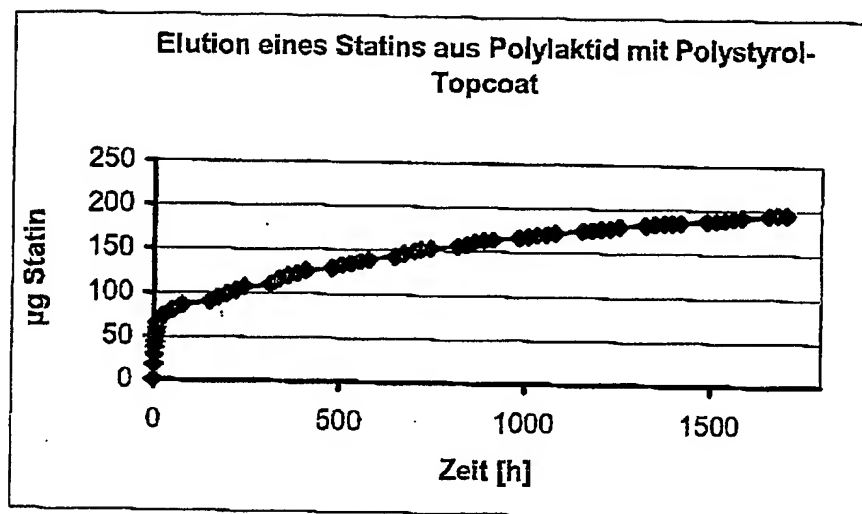
Figur 4



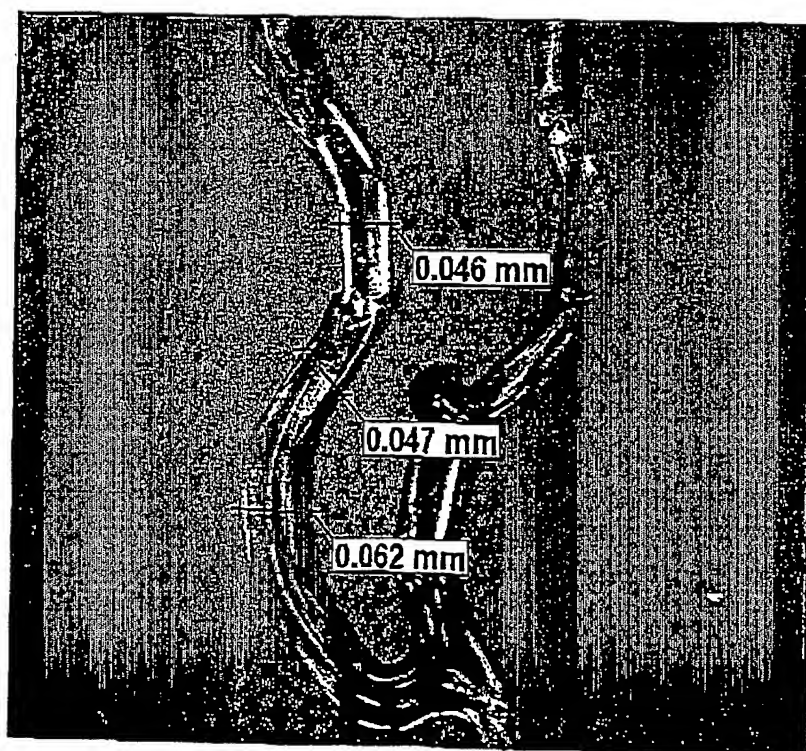
Figur 5



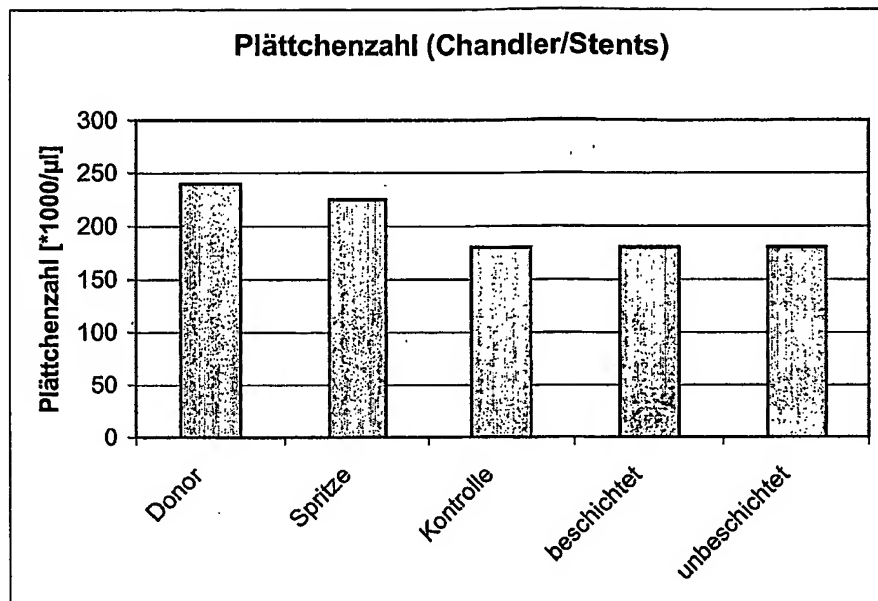
Figur 6



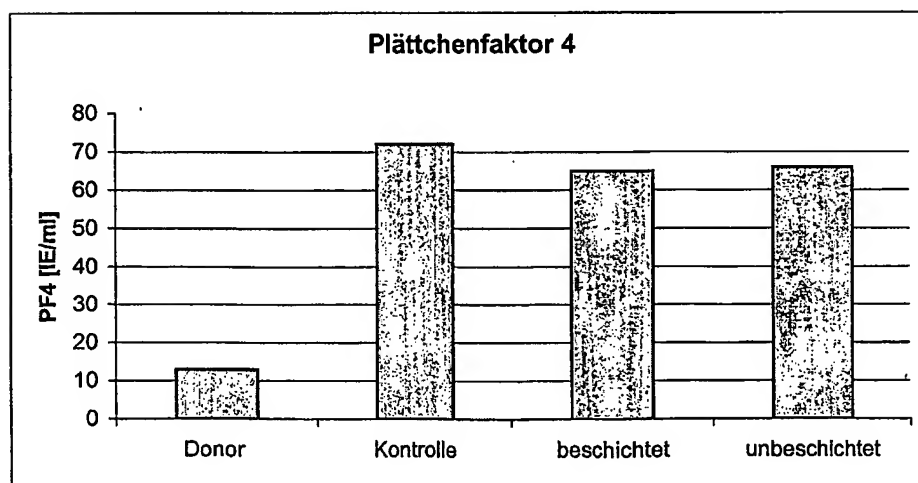
Figur 7



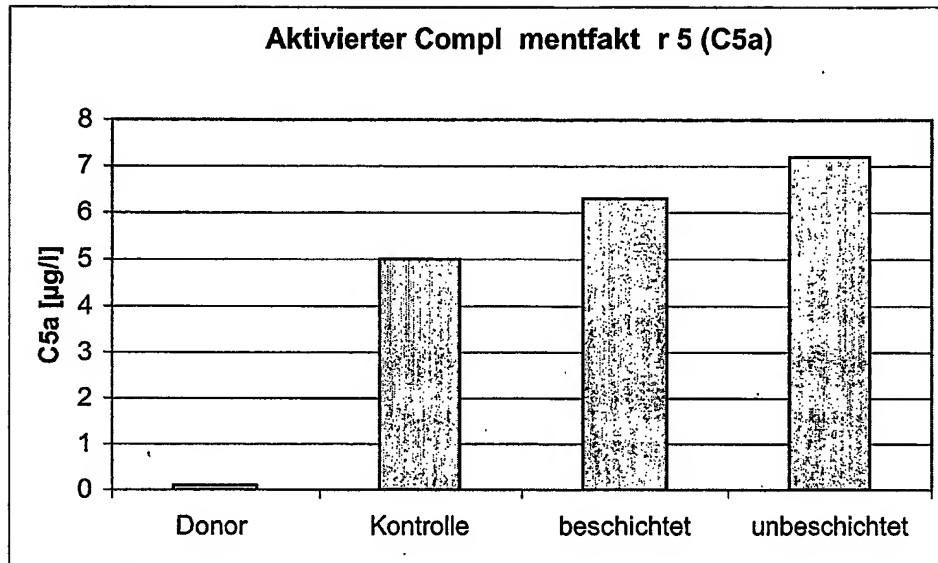
Figur 8



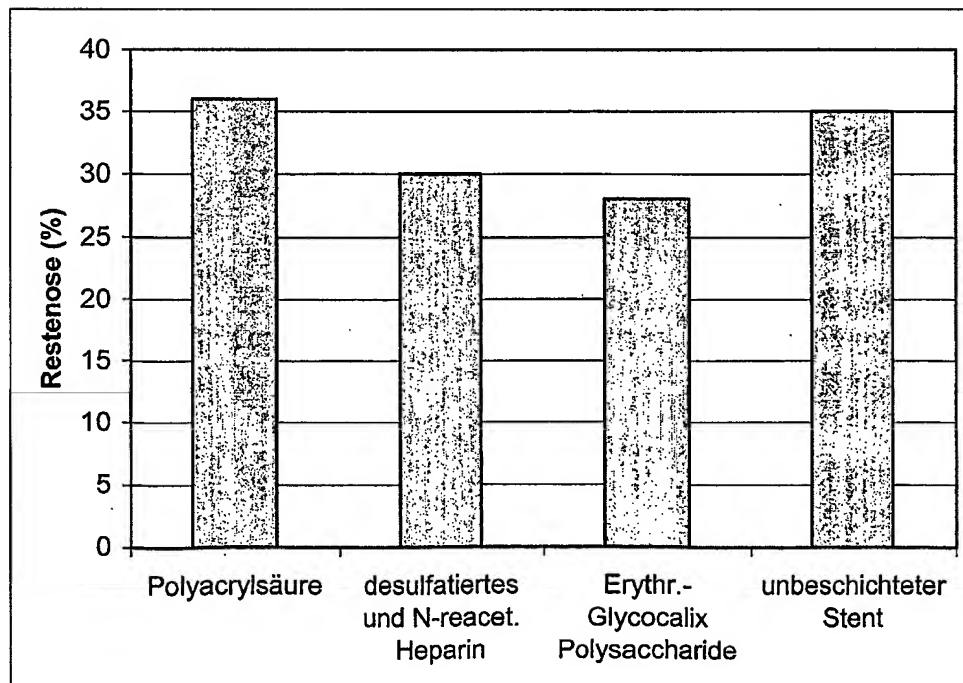
Figur 9



Figur 10



Figur 11



Figur 12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 02/03941

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61F2/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 299 604 B1 (BATES BRIAN L ET AL) 9 October 2001 (2001-10-09) column 3, line 14 - line 64 column 4, line 12 - line 65 column 5, line 15 - line 41 column 8, line 25 - line 40 column 10, line 19 - line 22 column 13, line 10 - line 30 ---	1-11
X	US 5 464 450 A (PALME II DONALD F ET AL) 7 November 1995 (1995-11-07) column 5, line 45 - column 6, line 30 claim 4 ---	1,2,4-8
A	WO 91 12779 A (MEDTRONIC INC) 5 September 1991 (1991-09-05) the whole document --- -/--	1-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2003

Date of mailing of the international search report

27/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Franz, V



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 02/03941

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 623 354 A (MEDTRONIC INC) 9 November 1994 (1994-11-09) the whole document ----	1-11
A	US 5 380 299 A (FEARNOT NEAL E ET AL) 10 January 1995 (1995-01-10) the whole document ----	1-11
A	US 5 980 551 A (SEE JACKIE R ET AL) 9 November 1999 (1999-11-09) the whole document ----	1-11
P,A	WO 02 13883 A (KEREN GAD ;BARUCH DAVID (IL); ROTMAN AVNER (IL); SHAYEN MEDICAL LT) 21 February 2002 (2002-02-21) the whole document ----	1-11
P,A	US 6 355 055 B1 (WAKSMAN RON ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12) the whole document -----	1-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 02/03941

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 12-18  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
see separate sheet ADDITIONAL OBSERVATIONS PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: 12-18

In view of the large number of independent claims, which make it difficult, if not impossible, to define the scope of protection sought, the present application fails to meet the requirements of PCT Article 6 (cf. also PCT Rule 6.1(a)) to the extent that a meaningful search is not feasible. The search was therefore directed to Claims 1-11, which appear to be supported and disclosed in the terms indicated above.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/03941

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6299604	B1	09-10-2001	US 2002032414 A1	14-03-2002
			AU 5686499 A	14-03-2000
			CA 2340652 A1	02-03-2000
			EP 1105169 A1	13-06-2001
			JP 2002523147 T	30-07-2002
			WO 0010622 A1	02-03-2000
US 5464450	A	07-11-1995	US 5968092 A	19-10-1999
			WO 9306792 A1	15-04-1993
			US 2002099434 A1	25-07-2002
			US 5551954 A	03-09-1996
			US 5500013 A	19-03-1996
			US 6387124 B1	14-05-2002
			US 5769883 A	23-06-1998
WO 9112779	A	05-09-1991	CA 2049973 A1	29-08-1991
			DE 69110787 D1	03-08-1995
			DE 69110787 T2	04-04-1996
			EP 0470246 A1	12-02-1992
			JP 5502179 T	22-04-1993
			WO 9112779 A1	05-09-1991
			US 5545208 A	13-08-1996
			US 6004346 A	21-12-1999
			US 5871535 A	16-02-1999
			US 5851217 A	22-12-1998
			US 5725567 A	10-03-1998
			US 5851231 A	22-12-1998
			US 5997468 A	07-12-1999
EP 0623354	A	09-11-1994	US 5464650 A	07-11-1995
			DE 9422438 U1	25-04-2002
			DE 69431457 D1	07-11-2002
			EP 1181943 A1	27-02-2002
			EP 0623354 A1	09-11-1994
			JP 8033718 A	06-02-1996
			US 2002138048 A1	26-09-2002
			US 5837008 A	17-11-1998
			US 5679400 A	21-10-1997
			US 5624411 A	29-04-1997
			US 5776184 A	07-07-1998
			US 5824048 A	20-10-1998
US 5380299	A	10-01-1995	AU 704573 B2	29-04-1999
			AU 8123694 A	22-03-1995
			BR 9407570 A	31-12-1996
			CA 2169638 A1	09-03-1995
			EP 0716616 A1	19-06-1996
			JP 9509335 T	22-09-1997
			SG 46543 A1	20-02-1998
			WO 9506487 A2	09-03-1995
US 5980551	A	09-11-1999	EP 1005381 A1	07-06-2000
			WO 9834669 A1	13-08-1998
			US 6395023 B1	28-05-2002
WO 0213883	A	21-02-2002	AU 8245101 A	25-02-2002
			WO 0213883 A2	21-02-2002

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/03941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6355055	B1	12-03-2002	
		AU 6905696 A	27-03-1997
		EP 0853465 A1	22-07-1998
		WO 9709006 A1	13-03-1997
<hr/>			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/03941

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61F2/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	US 6 299 604 B1 (BATES BRIAN L ET AL) 9. Oktober 2001 (2001-10-09) Spalte 3, Zeile 14 - Zeile 64 Spalte 4, Zeile 12 - Zeile 65 Spalte 5, Zeile 15 - Zeile 41 Spalte 8, Zeile 25 - Zeile 40 Spalte 10, Zeile 19 - Zeile 22 Spalte 13, Zeile 10 - Zeile 30 ---	1-11
X	US 5 464 450 A (PALME II DONALD F ET AL) 7. November 1995 (1995-11-07) Spalte 5, Zeile 45 - Spalte 6, Zeile 30 Anspruch 4 ---	1,2,4-8
A	WO 91 12779 A (MEDTRONIC INC) 5. September 1991 (1991-09-05) das ganze Dokument ---	1-11

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. März 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Franz, V

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen  
PCT/DE 02/03941

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 623 354 A (MEDTRONIC INC) 9. November 1994 (1994-11-09) das ganze Dokument ---	1-11
A	US 5 380 299 A (FEARNOT NEAL E ET AL) 10. Januar 1995 (1995-01-10) das ganze Dokument ---	1-11
A	US 5 980 551 A (SEE JACKIE R ET AL) 9. November 1999 (1999-11-09) das ganze Dokument ---	1-11
P,A	WO 02 13883 A (KEREN GAD ;BARUCH DAVID (IL); ROTMAN AVNER (IL); SHAYEN MEDICAL LT) 21. Februar 2002 (2002-02-21) das ganze Dokument ---	1-11
P,A	US 6 355 055 B1 (WAKSMAN RON ET AL) 12. März 2002 (2002-03-12) das ganze Dokument -----	1-11

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 19-21  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☒ Ansprüche Nr. 12-18  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 12-18

Angesichts der großen Zahl unabhängiger Patentansprüche, welche es erschwert wenn nicht gar unmöglich macht, den durch sie erstrebten Schutzzumfang zu bestimmen, entspricht die vorliegende Patentanmeldung den Anforderungen des Artikels 6 PCT (vgl. auch Regel 6.1(a) PCT) in einem Maße nicht, daß eine sinnvolle Recherche undurchführbar ist. Daher wurde die Recherche auf die Patentansprüche 1-11 gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/03941

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6299604	B1	09-10-2001	US 2002032414 A1 14-03-2002
		AU 5686499 A 14-03-2000	
		CA 2340652 A1 02-03-2000	
		EP 1105169 A1 13-06-2001	
		JP 2002523147 T 30-07-2002	
		WO 0010622 A1 02-03-2000	
US 5464450	A	07-11-1995	US 5968092 A 19-10-1999
		WO 9306792 A1 15-04-1993	
		US 2002099434 A1 25-07-2002	
		US 5551954 A 03-09-1996	
		US 5500013 A 19-03-1996	
		US 6387124 B1 14-05-2002	
		US 5769883 A 23-06-1998	
WO 9112779	A	05-09-1991	CA 2049973 A1 29-08-1991
		DE 69110787 D1 03-08-1995	
		DE 69110787 T2 04-04-1996	
		EP 0470246 A1 12-02-1992	
		JP 5502179 T 22-04-1993	
		WO 9112779 A1 05-09-1991	
		US 5545208 A 13-08-1996	
		US 6004346 A 21-12-1999	
		US 5871535 A 16-02-1999	
		US 5851217 A 22-12-1998	
		US 5725567 A 10-03-1998	
		US 5851231 A 22-12-1998	
		US 5997468 A 07-12-1999	
EP 0623354	A	09-11-1994	US 5464650 A 07-11-1995
		DE 9422438 U1 25-04-2002	
		DE 69431457 D1 07-11-2002	
		EP 1181943 A1 27-02-2002	
		EP 0623354 A1 09-11-1994	
		JP 8033718 A 06-02-1996	
		US 2002138048 A1 26-09-2002	
		US 5837008 A 17-11-1998	
		US 5679400 A 21-10-1997	
		US 5624411 A 29-04-1997	
		US 5776184 A 07-07-1998	
		US 5824048 A 20-10-1998	
US 5380299	A	10-01-1995	AU 704573 B2 29-04-1999
		AU 8123694 A 22-03-1995	
		BR 9407570 A 31-12-1996	
		CA 2169638 A1 09-03-1995	
		EP 0716616 A1 19-06-1996	
		JP 9509335 T 22-09-1997	
		SG 46543 A1 20-02-1998	
		WO 9506487 A2 09-03-1995	
US 5980551	A	09-11-1999	EP 1005381 A1 07-06-2000
		WO 9834669 A1 13-08-1998	
		US 6395023 B1 28-05-2002	
WO 0213883	A	21-02-2002	AU 8245101 A 25-02-2002
		WO 0213883 A2 21-02-2002	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/03941

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6355055	B1	12-03-2002	AU 6905696 A 27-03-1997
		EP 0853465 A1 22-07-1998	
		WO 9709006 A1 13-03-1997	
<hr/>			